FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

PARIS VII

ANNEE 1971 N° 149

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par GANEM Alain, né le 4 Septembre 1947 à TUNIS

Présentée et soutenue publiquement le 1971

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EFFETS DE L'URATE OXYDASE

PRESIDENT : MONSIEUR LAMOTTE, PROFESSEUR

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

PARIS VII

ANNEE 1971 N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par GANEM Alain, né le 4 Septembre 1947 à TUNIS

Présentée et soutenue publiquement le 1971

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EFFETS DE L'URATE OXYDASE

PRESIDENT : MONSIEUR LAMOTTE, PROFESSEUR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur LAMOTTE

qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse,

toute ma gratitude et ma
reconnaissance.

-o-o-o-o-o-o-

A Monsieur le Professeur Agrégé VILLIAUMEY

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse,
m'en a fourni la substance et m'a guidé
dans sa réalisation.

l'expression de ma sincère reconnaissance
et mon respectueux dévouement.

-o-o-o-o-o-o-o-o-

A mon Père, A ma Mère

qui m'ont sans cesse accordé leur
aide et leur soutien, et éclairé
de leurs conseils bienveillants,

l'expression de mon amour et ma
reconnaissance.

-o-o-o-o-o-o-o-

A mes soeurs

A ma famille

ma profonde affection

-o-o-o-o-o-o-o-

I - INTRODUCTION

La goutte est une maladie articulaire grave et toute thérapeutique nouvelle à ce sujet mérite de retenir notre attention. Une connaissance plus approfondie du métabolisme des purines et, notamment la découverte récente du rôle joué par certains enzymes dans la synthèse et le catabolisme de l'acide urique, et la régulation de l'uricémie, ont permis une meilleure approche de la physiopathologie et donc du traitement de la goutte.

A ce propos, un des processus de destruction de l'acide urique est l'action de l'uricase : cet enzyme transforme l'acide urique en allantoïne, substance dix fois plus soluble que l'acide urique, et éliminée, sans danger donc, par le rein (voir Tableau I)

Mais si la plupart des mammifères possèdent une uricase, surtout dans le foie, le singe anthropoïde et l'homme en sont pratiquement dépourvus. En effet l'uricolyse intestinale, sous l'effet des bactéries, et l'uricolyse intratissulaire sont d'une importance négligeable, représentant à peine 2% du taux de renouvellement de l'acide urique.

Tout ceci explique les essais thérapeutiques faits avec l'urate oxydase.

II - GENERALITES SUR L'URATE OXYDASE

LABOUREUR (P) et LANGLOIS (C) ont présenté en 1968 dans le Bulletin de la Société de Chimie Biologique une étude chimique et biochimique approfondie sur l'urate oxydase, dont nous nous sommes inspirés pour

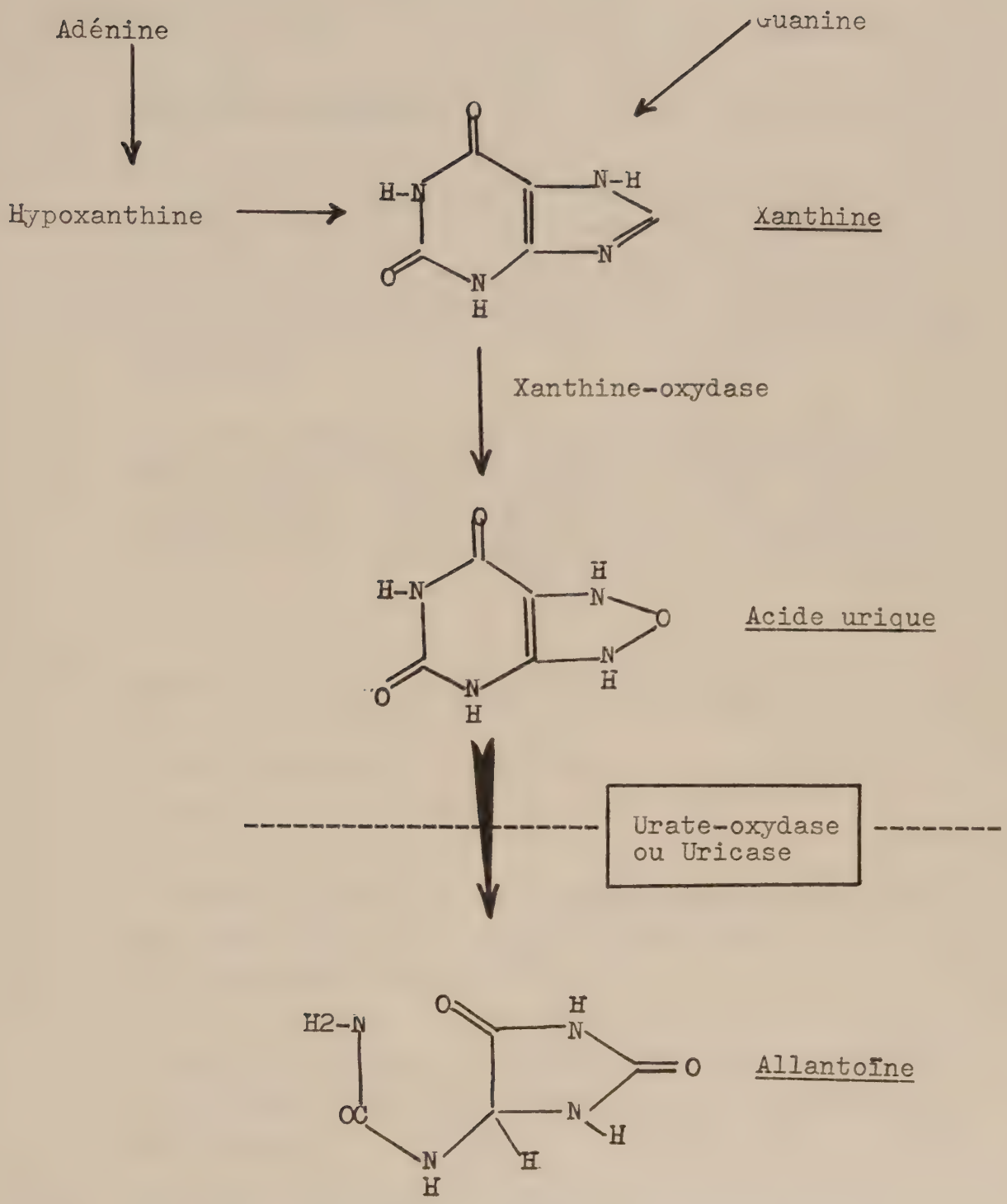


Tableau 1:Niveau d'action de l'urate-oxydase

le présent compte-rendu.

1) Obtention et Purification

A partir d'une souche d'Aspergillus Flavus, les méthodes de fermentation, ainsi que les techniques d'extraction et de purification utilisées ont permis d'obtenir une urate oxydase titrant 630 U/mg, soit un enzyme doué d'une activité uricolytique exceptionnelle.

Cette urate oxydase peut être considérée comme un produit hautement purifié étant donné qu'elle se comporte, tant par chromatographie sur Gel de Sephadex G100 que par électrophorèse sur papier, et sur gel de polyacrylamide, comme une protéine unique.

2) Propriétés de l'urate oxydase d'Aspergillus Flavus

Le poids moléculaire de l'urate oxydase d'Aspergillus Flavus est de 93000, son point isoélectrique est de 6,2.

La constante de Michaelis est, dans les conditions expérimentales des auteurs, de 6.10^{-5} M. Le pH d'activité optimale est de 8,5, et la température optimale de 30° C.

L'oxygène est essentiel à la réaction enzymatique; la quantité d'acide urique catabolisé est en rapport avec la quantité d'oxygène disponible.

L'activité de l'urate oxydase d'Aspergillus Flavus est peu modifiée par la plupart des cations et anions sauf pour les ions mercure (Hg^{++}) et cyanure (CN^{-}) qui sont fortement inhibiteurs.

3) Métabolisme, Inhibitions et Spécificité.

Les méthodes de chromatographie sur couche mince permettent de séparer les différents produits obtenus après action de l'urate oxydase dans des milieux différents.

Les études effectuées avec l'enzyme hautement purifié, montrent qu'il existe plusieurs voies possibles dans le catabolisme de l'acide urique, conduisant à l'allantoïne mais, également à l'urée et à l'acide alloxanique (voir Tableau II).

Divers facteurs peuvent modifier ce métabolisme qualitativement et quantitativement, en particulier la nature des ions, la force ionique, le pH, l'oxygénation et la présence de Catalase.

L'urate oxydase d'Aspergillus Flavus peut être considérée comme un enzyme hautement spécifique, étant donné qu'il n'agit que sur l'acide urique et les urates, à l'exclusion de toutes les autres purines étudiées.

L'action des purines homologues, et en particulier des azapurines, sur l'enzyme, est en faveur de possibilités de liaisons de l'urate oxydase au niveau des substituants en position 2, 6, 8, et également de l'azote (N) en position 7.

La comparaison entre les propriétés et le mode d'action de l'urate oxydase d'Aspergillus Flavus et des enzymes d'autres origines montre qu'il existe de nombreuses analogies entre ces enzymes.

III - LES DONNEES THERAPEUTIQUES RETROUVEES DANS LA LITTERATURE

Diverses publications ont été consacrées à l'urate oxydase et son

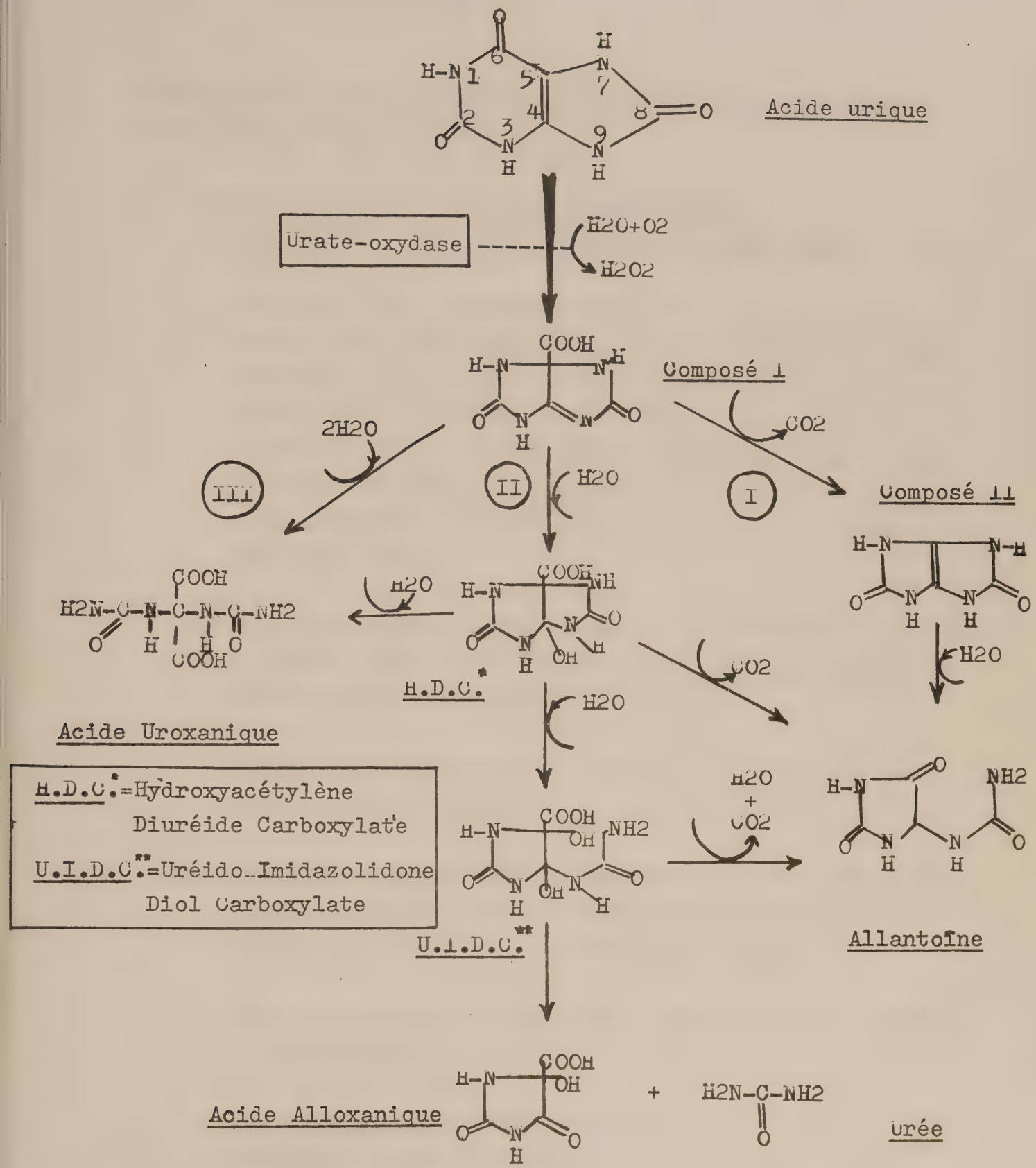


Tableau II : Voies métaboliques de l'acide urique

(d'aprés LABOUREUR et LANGLOIS)

expérimentation : voici, présentées par ordre chronologique un résumé succint des principales d'entre elles.

1) "L'activité uricolytique d'une uricase purifiée chez deux êtres humains" par LONDON (M) et HUDSON (P.B.)

Cette étude parue en 1957 dans "SCIENCES" est probablement la première expérimentation mondiale de l'urate oxydase. Les préparations enzymatiques furent au préalable inoculées à 3 cobayes. Bien qu'ayant très bien supporté l'injection, les 3 cobayes furent sacrifiés et diverses parties d'organes prélevées et mises en culture. Les auteurs ne constatèrent ni infection ni germes. L'inocuité ayant été prouvée chez l'animal, les essais furent tentés chez l'Homme.

Le premier sujet fut un homme de 55 ans, pesant 57 kilos et souffrant de crises de goutte articulaire typique. Le sujet ne présenta pas de crises pendant l'expérience.

Le second sujet était un homme de 63 ans, pesant 71 kilos, sans histoire goutteuse préalable.

Les essais furent précédés par l'administration d'un régime pauvre en purines pendant 48 heures. L'uricase fut administrée par voie intraveineuse à la dose de 104 unités par injection.

Les auteurs ont dosé de façon répétée, pendant 24 heures l'uricémie et l'allantoïnurie.

Ils ont constaté une chute de l'uricémie et une augmentation de l'excrétion urinaire d'allantoïne, mais brève, durant quelques heures, avec phénomène de rebond par la suite.

Ceci s'explique par la brièveté de l'expérience, portant sur 24 heures, et l'injection unique d'uricase. Néanmoins cette étude n'en a pas moins la valeur d'une expérience pionnière, laissant augurer des essais plus importants, à la fois sur le nombre de malades et la durée du traitement, notamment ceux effectués au cours des 4 dernières années.

2) Les Travaux de ROYER (R), WINDEL (J), LAMARCHE (M) et KISSEL (P)

Dix ans après la première expérimentation d'une urate oxydase en thérapeutique humaine, ces auteurs publiaient dans Thérapie en 1967, et dans Nature en 1968 les résultats de leur expérimentation sur "l'étude de l'action d'une urate oxydase fongique sur l'uricémie et l'excrétion de l'azote urique chez l'homme". Ces auteurs complétaient leur étude par une publication en Décembre 1968 dans la Presse Médicale sur les "Modalités d'élimination des purines au cours du traitement enzymatique de la goutte et des états hyperuricémiques par une urate oxydase".

L'expérimentation interessa 65 sujets groupés en Normouricémiques, Hyperuricémiques et goutteux.

Les dosages de l'uricémie et l'uricurie furent effectués par la méthode de Liddle à l'urate oxydase, ceux de l'allantoïne urinaire par la méthode de Gros et Raveux.

Les quantités de substance sont définies en unités enzymatiques, l'unité d'enzyme étant la quantité d'urate oxydase capable de détruire 50% du substrat en dix minutes à 30° C et à pH 8,5.

Cette étude a permis aux auteurs de définir la dose active située entre 500 et 1000 unités, l'action étant certaine à partir de

800 unités. Les auteurs précisent également que la voie intramusculaire leur a semblé aussi efficace que la voie intraveineuse.

Les auteurs ont constaté que l'injection unique comme les injections répétées entrainaient une diminution importante de l'uricémie et de l'uraturie et une élévation considérable de l'allantoïnurie. De plus ils notent que l'enzyme est capable également d'augmenter l'excrétion totale des purines, à plus de 50% en 24 heures, accélérant ainsi l'épuration de l'organisme.

Cette épuration est rénale, bien que le mécanisme exact n'en soit pas tout à fait connu. Les auteurs soulèvent l'hypothèse d'une élimination tubulaire, car la clearance de l'acide urique est fréquemment augmentée au cours du traitement, malgré la très faible concentration sanguine d'acide urique. La présence inhabituelle au niveau du rein d'une forte concentration d'allantoïne serait, pour ROYER et collaborateurs, susceptible d'interférer avec le fonctionnement des mécanismes de filtration - sécrétion - réabsorption rénales.

Toutefois chez le sujet normal comme chez le goutteux en traitement prolongé, les auteurs ont observé une certaine diminution des effets de l'uricase. Cette diminution serait probablement à rapporter à l'effet antigénique discret, mais certain, retrouvé sur le plan expérimental et qui a pu être mis en évidence sur le sérum des malades. En effet, ainsi que toute substance protéique, l'urate oxydase peut provoquer des phénomènes immunitaires, bien que le site antigénique de l'enzyme soit indépendant du site actif et qu'en théorie l'efficacité thérapeutique puisse ne pas être entravée.

Les auteurs ont donc constaté l'efficacité à moyen terme du

produit mais une certaine diminution à longue échéance.

Ils soulignent en conclusion l'interêt réel de son utilisation dans tous les états hyperuricémiques, car il pourrait permettre de diminuer rapidement le pool miscible et autoriser avec des risques rénaux moindres l'emploi ultérieur des uricoéliminateurs.

3) Thérapeutique Moderne de la Goutte par
DELBARRE (F), SAPORTA (L), De GERY (A), PANAHI (F)

Dans un article paru en 1968 dans Clinica Thérapeutica, les auteurs envisagent l'avenir d'un traitement de la goutte par l'uricase.

Ils ont expérimenté pendant deux ans une urate oxydase d'origine fongique.

En ce qui concerne l'administration du produit, les auteurs, après avoir souligné l'inefficacité par voie orale, le produit étant détruit par les enzymes protéolytiques du tube digestif, préfèrent à la voie intramusculaire la voie intraveineuse qui leur semble beaucoup plus efficace.

Celle-ci fut pratiquée à raison de 1000 unités par 24 heures d'enzyme, un jour sur deux.

La tolérance du produit fut excellente et il n'a été observé aucun phénomène secondaire, pas plus à l'occasion d'un traitement prolongé (environ 20 jours) et à dose élevée (2000 unités par jour).

Ils constatent l'efficacité constante et très rapide de la substance : en effet, l'uricémie comme l'uraturie diminuent aux alentours de 50% en 24 à 48 heures.

Les auteurs notent que la substance ne leur parait pas fortement antigénique, et ne semble donc pas présenter un inconvénient réel au traitement.

Par contre, sur un plan pratique, la nécessité de l'administration par voie intramusculaire ou intraveineuse leur parait être d'un inconvénient majeur, réduisant le traitement pratiquement à un traitement d'attaque et de brève durée.

Ils notent que les indications au traitement sont assez particulières : soulignant la nécessité d'une utilisation en milieu strictement hospitalier, ils préconisent son emploi dans les formes graves de gouttes pluritophacées, dans les complications de coliques néphrétiques à répétition et lorsque l'on veut obtenir rapidement un taux de sécurité. Enfin, ils ont observé une légère diminution des Tophi après 15 à 30 jours de traitement.

4) Les travaux de LOUYOT (P), MONTET (Y), ROLAND (J) ROYER (R), POUREL (J) et GAUCHER (A)

Par deux publications, l'une en Septembre 1968 dans les Annales Médicales de NANCY, et l'autre en Décembre 1970 dans la Revue du Rhumatisme, ces auteurs rendaient compte des résultats de leur expérimentation de l'urate oxydase dans le traitement de la goutte et de l'hyperuricémie.

Le traitement a été appliqué à 48 sujets, dont une femme, en 72 cures, sans distinction d'age (entre 33 et 72 ans) et sans précaution particulière. Les malades comprenaient 7 hyperuricémies non goutteuses, 18 gouttes simples sans complications cliniques, 9 gouttes polyarticulaires tophacées, 9 gouttes avec insuffisance rénale secondaire et 2 sujets témoins.

Le bilan préalable a porté sur les tests inflammatoires, hématologiques, immunologiques, sur ceux de la fonction rénale et sur le bilan purinique.

L'acide urique a été dosé dans le sang et les urines par la méthode de LIDDLE à l'urate oxydase et l'allantoïnurie par la méthode de GROS et RAVEUX (dosage de l'acide glyoxylique après dégradation). Il n'y eut pas de régime particulier.

La couverture classique de colchicine à raison d'un demi à un mg par jour a été maintenue, le produit n'empêchant pas la survenue inopinée d'accès aigüs de goutte au cours du traitement.

La dose couramment utilisée fut de 1000 unités en une injection intramusculaire quotidienne.

La durée des cures a varié de 8 à 40 jours, avec une moyenne courante de 10 à 12 jours. Chez un même sujet, les cures ont été parfois répétées 3 à 5 fois, avec intervalles de quelques semaines à quelques mois.

Les auteurs ont constaté sur le plan clinique une sensation de mieux être dans près de la moitié des cas. Ils soulignent trois faits cliniques : l'absence d'action de l'urate oxydase sur la survenue d'accès de goutte, la régression des Tophi dans plus de 40% des cas, l'absence constante de manifestations lithiasiques.

Sur le plan biologique, l'uricémie s'abaisse franchement de plus de moitié dans plus de 50% des cas. Le temps de chute entre les taux maximum et minimum d'uricémie est en moyenne de 6 jours, quelle que soit l'importance de la chute, suivant une baisse rapide, et relativement régulière.

A l'arrêt du traitement, l'uricémie loin de retrouver son point de départ, ne remonte que lentement. De 5 à 8 jours après la dernière injection, l'uricémie reste inférieure de 5 à 36% à son taux initial.

En ce qui concerne l'uricurie, les mouvements sont conditionnés par le taux d'uricémie pendant le premier septenaire, puis remonte plus lentement, reflétant en "miroir", les mouvements de l'allantoïnurie. Après arrêt du traitement le retour de l'uricurie à son taux de départ se fait souvent très tardivement.

Enfin, l'allantoïnurie très faible chez le sujet normal (en moyenne de 25 mg par 24 heures) s'élève considérablement, maximum entre le 8e et 12e jour, allant jusqu'à plus de 800 mg chez certains malades. Des chiffres supérieurs à la normale persistent une à deux semaines après arrêt du traitement.

La tolérance générale du traitement fut excellente; quelques signes de sensibilisation sont apparus : érythème local, éruption urticarienne le premier septenaire chez certains sujets.

Puis, après une étude de chaque cas, les auteurs tentent un essai pathogénique : l'action de l'enzyme sur l'acide urique a été donc constatée par la baisse de l'uricémie et l'élévation de l'uraturie. De plus la nature protéique de l'enzyme, le mode d'action, non identique dans le temps, leur fait envisager un phénomène allergique freinant l'action enzymatique. Nous reviendrons sur ces déductions pathogéniques dans un chapitre ultérieur.

Les auteurs concluent que l'urate oxydase réduit le miscible pool, facilite l'élimination rénale en transformant l'acide urique en allantoïne plus soluble, contribue, en agissant sur la concentration

plasmatique filtrée par les glomérules, à diminuer celle de l'urée des tubes contournés et collecteurs, et facilite donc le transit rénal.

Comme indications thérapeutiques les auteurs retiennent les gouttes oligo ou polyarticulaires, les formes tophacées, les gouttes avec lithiase, les goutteux en insuffisance rénale moyenne. Ils soulignent la nécessité d'une couverture de colchicine et éventuellement de phénylbutazone, d'une surveillance du culot urinaire, de l'urée, l'uricémie, l'uricurie et d'une épreuve à la phénol-sulfonephtaleine de temps à autre.

LOUYOT et collaborateurs préconisent l'emploi de l'enzyme en cures brèves dans les gouttes hyperuricémiques non compliquées, en cures prolongées chez les goutteux grands lithiasiques ou néphritiques, en cures répétées dans les néphrites comme protection du rein, avec relais pris par les autres hypouricémiants.

5) "Les complications rénales de l'Hyperuricémie"
par PAILLARD (F), VERGER (D) et LEROUX-ROBERT (C)

Dans un article paru dans la revue du praticien le 11 Octobre 1969, les auteurs envisagent comme traitement préventif de la précipitation intraparenchymateuse uratique, l'augmentation de l'uricolyse par une urate oxydase.

Sans pour autant faire mention d'une expérimentation personnelle, ils en soulignent l'interêt dans les hyperuricémies considérables des leucoses, responsables d'anurie par précipitation intraparenchymateuse de cristaux d'urates. En transformant l'acide urique en allantoïne, l'urate oxydase permettrait ainsi de sauvegarder la fonction rénale.

6) "Interêt de l'adjonction d'une urate oxydase fongique au traitement diététique des urémies chroniques"
par GROSS (A), GAUTIER (P) et GIBLIN (G)

Dans un article paru en Janvier 1971 dans Thérapie, les auteurs font part des résultats de leur expérimentation portant sur 20 malades atteints d'insuffisance rénale urémigène et hyperuricémiante.

Ces malades comportent 7 néphropathies glomérulaires, 8 néphropathies tubulo-intersticielles et 5 néphroangiosclérosses. Le principe consiste à comparer les taux d'urée sanguine et d'uricémie sans diététique d'une part, et sous diététique associée à l'urate oxydase d'autre part.

La diététique consiste en l'administration d'une ration protéique qutotidienne inférieure à 6 grammes, mais avec des acides aminés en quantité convenable. Le reste comporte des vitamines, lipides et glucides pour un total calorique convenable, de 2500 calories par jour au minimum.

L'urate oxydase est employée par voie intramusculaire à la dose de 1000 unités par 24 heures, un jour sur deux.

Les auteurs constatent que si les régimes hypoprotidiques modernes au cours de l'urémie chronique peuvent abaisser de façon significative l'urée sanguine, ce qui améliore l'état clinique du malade, ils sont cependant sans effet sur l'hyperuricémie.

Pour pallier cet inconvénient, les auteurs obtiennent, avec l'utilisation de l'urate oxydase, un abaissement important de

l'hyperuricémie. Les manifestations de goutte secondaire sur lesquelles le régime seul est sans effet, paraissent ainsi très améliorées.

La médication est, constatent-ils, sans nocivité pour la valeur fonctionnelle rénale.

7) "Expérimentation clinique d'une urate oxydase"
par ASCH (L)

Dans une communication présentée à la Société de Rhumatologie le 21 Avril 1971, l'auteur axe plus particulièrement ses essais sur la tolérance et l'efficacité de l'urate oxydase en des circonstances pathologiques aussi diverses que possible.

L'expérimentation porte sur 79 sujets, 70 hommes et 9 femmes, agés de 18 à 81 ans. Le choix des malades porte sur 13 goutteux, 14 hyperuricémies dues à des néphropathies diverses, 19 hyperuricémies dues à des cures d'amaigrissement chez des obèses, 2 hyperuricémies dues à des hémopathies, 3 hyperuricémies par maladie de Paget, 7 malades atteints d'hépatite aigüe ou chronique et 24 sujets témoins présentant des affections diverses.

Chez 64 sujets l'urate oxydase a été administrée à la dose d'une ampoule intramusculaire à 1000 unités quotidienne. Certains sujets témoins ont reçu 3 ampoules intramusculaires en 24 heures, d'autres une ampoule intraveineuse.

L'auteur constate une chute de l'uricémie maximum entre le 5e et le 14e jour, comprise entre 40 et 50% de la valeur initiale, variable en fait d'un malade à l'autre. Puis l'uricémie se relève légèrement, et au bout de 20 jours l'uricémie est en

moyenne égale à 58% de sa valeur initiale.

Pour expliquer ce phénomène Monsieur ASCH envisage l'existence d'un phénomène immunitaire qui diminuerait l'activité enzymatique mais sans jamais l'annuler, le site antigénique de l'urate oxydase étant différent du site actif.

Quant à l'uraturie et à la clearance de l'acide urique, l'auteur pense qu'habituellement l'urate oxydase n'intervient pas sur le rapport qui lie l'uraturie et l'uricémie, à l'encontre de toutes les observations précédentes. En effet la clearance maxima de l'acide urique est inchangée 12 fois, diminuée quatre fois et augmentée trois fois, sur les 26 mesures effectuées.

L'auteur envisage ensuite les effets de l'enzyme sur chaque groupe de malade.

En ce qui concerne les 13 malades goutteux, répartis en 8 goutteux en crise et 5 sans manifestations aigües, l'auteur constate chez certains l'apparition de crises aigües, directement liées, selon lui, à l'action hypouricémiante même. Chez d'autres l'enzyme a au contraire entrainé la sédation plus ou moins importante de l'état critique. Enfin il note la régression nette de certains tophi après 15 jours de traitement. Quant à l'action biologique, elle rejoint la courbe générale.

Les insuffisants rénaux traités ont eu des résultats comparables à ceux de GROSS et collaborateurs. l'action biologique évolue conformément à la courbe générale.

Quant aux autres malades, les résultats obtenus avec eux rejoignent les résultats d'ensemble.

La tolérance locale du produit fut relativement bonne, légèrement douloureuse, n'entrainant quelquefois qu'un erythème autour du point d'injection.

La tolérance générale a été jugée excellente et ce, de façon constante quels que soient les malades.

Les applications thérapeutiques se trouvent, pour Monsieur ASCH limitées par la nécessité d'une administration exclusivement parentérale.

L'auteur retient comme indications particulièrement interessantes les gouttes polyarticulaires tophacées, et surtout les gouttes avec complications rénales, l'urate oxydase diminuant l'hyperuricémie et l'uraturie qui menaçent ces malades, et faisant également régresser les dépôts uratiques intrarénaux, articulaires et cutanés.

Pour ces même raisons les néphropathies chroniques avec hyperuricémie secondaire importante lui apparaissent également comme de bonnes indications. De même, les hyperuricémies de causes diverses lui paraissent relever d'un traitement à l'urate oxydase, chaque fois que l'on veut obtenir rapidement un taux de sécurité.

Au total, l'auteur conclut à l'interêt de l'urate oxydase, notamment associée aux thérapeutiques déjà usitées.

IV - CONSTATATIONS PERSONNELLES

Externe dans le service du Professeur Agrégé VILLIAUMEY, nous avons pu suivre les travaux d'expérimentation clinique d'une urate oxydase, dont

une communication a déjà été faite à la Société de Rhumatologie avec la participation de ses assistants, Messieurs LARGET-PIET et ROTTERDAM, en Avril 1971, et paraitra dans la Revue du Rhumatisme.

1) But de l'expérimentation

Cet essai est une étude de but essentiellement pratique destinée à discerner le champ d'application du produit chez des malades suivis à titre ambulatoire, et n'étant de ce fait explorés que comme il est possible de le faire dans une Consultation de médecine hospitalière. C'est la raison pour laquelle ils ont subi des dosages périodiques et non quotidiens, et qu'il n'y a pas eu d'étude de l'allantoïnurie ni de la fonction rénale.

2) Conditions d'expérimentation

Le traitement concerne un nombre relativement restreint de malades : 11 hommes agés de 36 à 73 ans, dont 9 goutteux et 2 sujets atteints d'hyperuricémie sans traduction clinique, et une femme agée de 59 ans , ayant une hyperuricémie isolée.

L'urate oxydase est une préparation des Laboratoires CLIN-BYLA, administrée sous le numéro 8129CB, sous forme d'ampoules lyophilisées dosées à 1000 unités.

Le mode d'administration choisi fut la voie intramusculaire. Chaque malade reçut 20 injections, à raison d'une ampoule par jour, six jours sur sept.

Aucun malade n'était en crise lors de l'administration de l'urate oxydase.

Aucun malade ne présentait de signes d'altération rénale. L'uricémie et l'uraturie des 24 heures furent dosés avant le traitement, après dix injections, après vingt injections, et dix jours après la dernière injection, dates choisies en fonction des connaissances antérieures de l'action de l'enzyme.

3) Résumé des diverses Observations

Observation N° 1

Monsieur CHA... André, 57 ans, employé de Bureau

Diagnostic : Goutte

La goutte est apparue il y a 15 ans. La première crise a frappé le premier orteil droit. Les accès se sont ensuite localisés aux coudes, aux talons, aux genoux, volontiers déclenchés par un écart de régime (abats, boissons alcoolisées), à raison d'une crise tous les deux à trois mois en moyenne. La dernière remonte à deux mois et interessait le talon gauche.

A noter un tophus de l'oreille.

Les bilans rénaux et hématologiques sont satisfaisants.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

On ne donna pas de régime alimentaire particulier. On assurait une prise quotidienne de sécurité de 1 mg de colchicine. Aucun incident clinique ne fut à signaler.

Résultats Biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (10 mg/l)	100	69	77	85
URATURIE de 24 H. (g)	0,21	0,17	0,50	0,45

Observation N° 2

Monsieur SCH... René, 67 ans, moniteur d'auto-école

Diagnostic : Goutte

La première crise articulaire remonte à un an et a interessé la racine du premier orteil gauche. Une crise récente, déclenchée par un microtraumatisme, de même localisation, de symptomatologie inflammatoire particulièrement intense a cédé facilement à la Colchicine.

Le malade est obèse et polyphage.

Son azotémie est normale.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

Le malade ne suivit pas de régime particulier.

Il prit chaque jour un mg de colchicine.
Aucun incident clinique ne fut à noter.

Résultats Biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	100	54	90	104
URATURIE de 24 H. (g)	0,99	0,34	0,92	1,18

Observation N° 3

Monsieur SOV... Miltiades, 73 ans, cordonnier en retraite

Diagnostic : Goutte

Il s'agit d'une goutte évoluant depuis de nombreuses années chez un sujet agé, atteint d'hypertension artérielle et d'insuffisance coronarienne. Ce malade ne présente habituellement qu'une seule crise par an. La dernière, survenue au cinquième orteil gauche, a suivi l'arrêt d'un traitement par la Benziodarone (AMPLIVIX*). La colchicine, appliquée correctement, a procuré une sédation rapide.

A noter une localisation tophacée à l'oreille droite.

L'urée sanguine est à 0,50 g/l.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

Le malade n'est soumis à aucun régime particulier.
On y adjoint la prise quotidienne d'un mg de colchicine.
Aucun incident ne fut à noter.
Puis on prit le relais par le régime hypopurinique, la cure de diurèse et l'acide orotique.

Résultats biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	99	12	70	92
URATURIE de 24 H. (g)	0,36	0,17	0,35	0,36

Observation N° 4

Monsieur DAL... Yvon, 47 ans, gérant de café

Diagnostic : Goutte

La première crise est survenue il y a 8 ans à la base du premier orteil.
Depuis cette époque les crises furent très fréquentes, une par mois

environ, de siège très variable, sensibles à la colchicine. On ne trouve pas de tophus palpables, mais les radiographies osseuses montrent l'existence de plusieurs images géodiques.

Le malade ne présente aucune manifestation rénale, clinique ou biologique.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

A la prise quotidienne d'un mg de colchicine, on adjoint la suppression des boissons alcoolisées et une cure de diurèse. Après 11 jours de traitement, le malade ressentit pendant 2 jours une gêne du genou droit. Deux jours plus tard, au lever, il se plaignait d'une douleur assez vive à la face interne de la cheville gauche, accompagnée d'une très légère tuméfaction rosée, cédant en 24 heures à 2 mg quotidiens de colchicine.

Aucune autre anomalie ne fut notée jusqu'à la fin du traitement.

Résultats Biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	97	50	75	120
URATURIE DE 24 H. (g)	0,44	0,37	0,30	0,66

Observation N° 5

Monsieur PIO... Antoine, 65 ans, ingénieur des mines en retraite

Diagnostic : Etat hyperuricémique sans traduction clinique

Aucune manifestation goutteuse ou lithiasique n'est observée. On ne trouve pas d'albuminurie. Le culot urinaire est normal. L'azotémie est normale.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

On ne donna pas de régime particulier, ni de prise de colchicine. Aucun incident notable n'est observé.

Résultats Biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	78	40	63	82
URATURIE de 24 H (g)	0,36	0,58	0,77	0,60

Observation N° 6

Monsieur TAB.... Roger, 54 ans, employé de Banque

Diagnostic : Goutte

Malade connu depuis 4 ans comme hyperuricémique et présentant des arthralgies diffuses, survenant par accès inopinés, surtout la nuit, durant quelques heures, affectant les poignets, les genoux, les talons, sans oedème articulaire mais avec quelquefois une légère rougeur cutanée.

Actuellement les douleurs sont quotidiennes. Cependant les articulations sont normales à l'examen. On ne note pas de tophus.

Sur le plan biologique, one ne note aucune anomalie du culot urinaire, ni de l'urée sanguine.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

On ne donna pas de régime particulier, ni de prise de colchicine. Pendant le traitement les algies habituelles persisteront, ne cédant qu'ultérieurement à l'allopurinol.

Résultats Biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	80	33	70	78
URATURIE de 24 H. (g)	0,30	0,21	0,29	0,19

Observation N° 7

Monsieur TOU... Robert, 64 ans, garçon de Bureau

Diagnostic : Goutte (associée à une coxarthrose et à une spécifité nerveuse).

Les premières crises remontent à 2 ans. Elles seront répétées deux fois par an environ, atteignant les genoux et les metatarso-phalangiennes des premiers orteils.

Entre les crises le malade se plaint de sensations d'enraidissement des genoux et de myalgies épisodiques des membres inférieurs.

Aucune anomalie urinaire ne fut décelée.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

Le malade ne suivit aucun régime particulier et ne fut pas astreint à la prise de colchicine.

Aucun incident n'est à noter.

Résultats Biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	76	28	57	71
URATURIE de 24 H (g)	0,55	0,18	0,31	0,59

Observation N° 8

Monsieur PAP.... Jean, 36 ans, Imprimeur

Diagnostic : Hyperuricémie sans traduction clinique

Le malade n'a jamais eu de crise de goutte ni de colique néphrétique. Il souffre de lombalgies en rapport avec une discopathie lombosacrée. On ne trouve pas d'anomalie du culot urinaire, ni du compte d'addis, ni de cristallurie.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

Le malade ne suivit pas de régime particulier et ne prit pas de colchicine.

Aucun incident n'est à déclarer pendant le traitement.

Résultats Biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	83	29	33	80
URATURIE de 24 H. (g)	0,32	0,18	0,26	0,54

Observation N° 9

Monsieur DEL... André, 71 ans, retraité

Diagnostic : Goutte

Depuis 4 ans, le malade souffre de crises de goutte très caractéristiques, atteignant des territoires articulaires variés (métatarsophalangiennes, genoux, poignets, coudes). Leur fréquence va en augmentant. Ils surviennent maintenant presque chaque mois. La dernière crise a interessé le carpe gauche et le coude droit. Elle a été enrayée par la colchicine. Mais la sédation complète ne date que de quelques jours.

A noter les antécédents de coliques néphrétiques. Les clearances de l'urée et de la créatinine sont d'ailleurs légèrement diminuées.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

Le malade ne suit pas de régime particulier et ne reçoit pas de colchicine.

Après les 2 premières injections est survenue une crise goutteuse au poignet gauche. Malgré la prise de colchicine, les phénomènes inflammatoires s'étendent au tarse du même côté. Ils vont se multiplier pendant tout le traitement par l'urate oxydase, atteignant successivement les métacarpophalangiennes, les interphalangiennes des doigts, les trapézométacarpiennes, les tibiotarsiennes. Chaque recrudescence nécessite une augmentation de la posologie de la colchicine et l'association d'indométhacine.

A l'arrêt de l'urate oxydase, le relais est pris par l'allopurinol, ce qui est suivi d'un nouvel accès goutteux des chevilles et des genoux.

Résultats biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	95	59	76	84
URATURIE de 24 H (g)	0,32	0,12	0,22	0,21

Observation N° 10

Monsieur AND.... Jean, 67 ans, retraité, ancien électronicien

Diagnostic : Goutte

Ce malade est connu comme goutteux depuis dix ans. Il présente une crise tous les six mois environ, atteignant la racine du premier orteil, les chevilles, les genoux, cédant bien à la colchicine.
Il n'a pas fait de crise articulaire récente. On note un tophus de l'hélix.

Il ne présente pas de signe clinique ou biologique d'atteinte rénale.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

Le malade ne suit pas de régime alimentaire, mais reçoit 1 mg quotidien de colchicine.

Après la 13e injection, il présente une crise douloureuse et inflammatoire nocturne du genou droit. Trois mg par jour de colchicine, pendant 3 jours, sont nécessaires pour obtenir la guérison.

Après l'arrêt du traitement, se produisent deux accès identiques, l'un de façon quasi immédiate, intéressant la cheville droite, cédant en 48 heures à 3 mg quotidiens de colchicine, l'autre quelques jours plus tard, atteignant la racine du premier orteil gauche et montrant plus de résistance à la colchicine.

Résultats biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	98	42	55	95
URATURIE de 24 H (g)	0,48	0,06	0,28	0,33

Observation N° 11

Monsieur BRA...., 55 ans, Règleur

Diagnostic : Goutte

Le malade souffre depuis deux ans de crises de goutte aigüe touchant la racine du gros orteil et les tibiotarsiennes. Il a été traité par la benziodarone. Ayant suspendu cette médication, le malade subit une récidive 3 mois plus tard, interessant les deux tibiotarsiennes. Il ne présente aucun signe clinique ou biologique d'atteinte rénale.

Les phénomènes articulaires ont complètement rétrocédé lorsque l'on commence le traitement par l'urate oxydase.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

Le malade reçoit, outre un régime hypopurinique, la prise quotidienne d'un mg de colchicine.

Après 13 injections, il souffre de douleurs nocturnes des deux tibiotarsiennes. Le lendemain matin, il souffre encore un peu de la cheville droite qui est légèrement tuméfiée.

Il semble avoir présenté des phénomènes analogues mais moins accentués au cours des jours précédents.

Il peut terminer son traitement sans nouvel incident.

Résultats Biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	79	10	58	67
URATURIE de 24 H (g)	0,63	0,09	0,33	0,39

Observation N° 12

Madame ELI.... Marguerite, 59 ans, coiffeuse

Diagnostic : Etat hyperuricémique sans traduction clinique

La malade ne présente aucun phénomène goutteux et aucune atteinte rénale clinique ou biologique.

Pendant le traitement par l'urate oxydase

Elle ne subit pas de régime particulier. Elle reçoit un mg par jour de colchicine.

Aucun incident particulier n'est à noter.

Cette malade présente également une lipo-arthrose de la cheville en poussée inflammatoire qui ne semble pas influencée par le traitement.

Résultats Biologiques

	AVANT TRAITEMENT	APRES 10 INJECTIONS	APRES 20 INJECTIONS	APRES 10 JOURS D'ARRET
URICEMIE (mg/l)	82	38	65	88
URATURIE de 24 H. (g)	0,52	0,25	0,72	0,38

V - CONCLUSIONS SUR NOS OBSERVATIONS

1) Les variations de l'uricémie et de l'uraturie Homogénéité des Observations

a) L'Uricémie (tableau III et Diagrammes I et III)

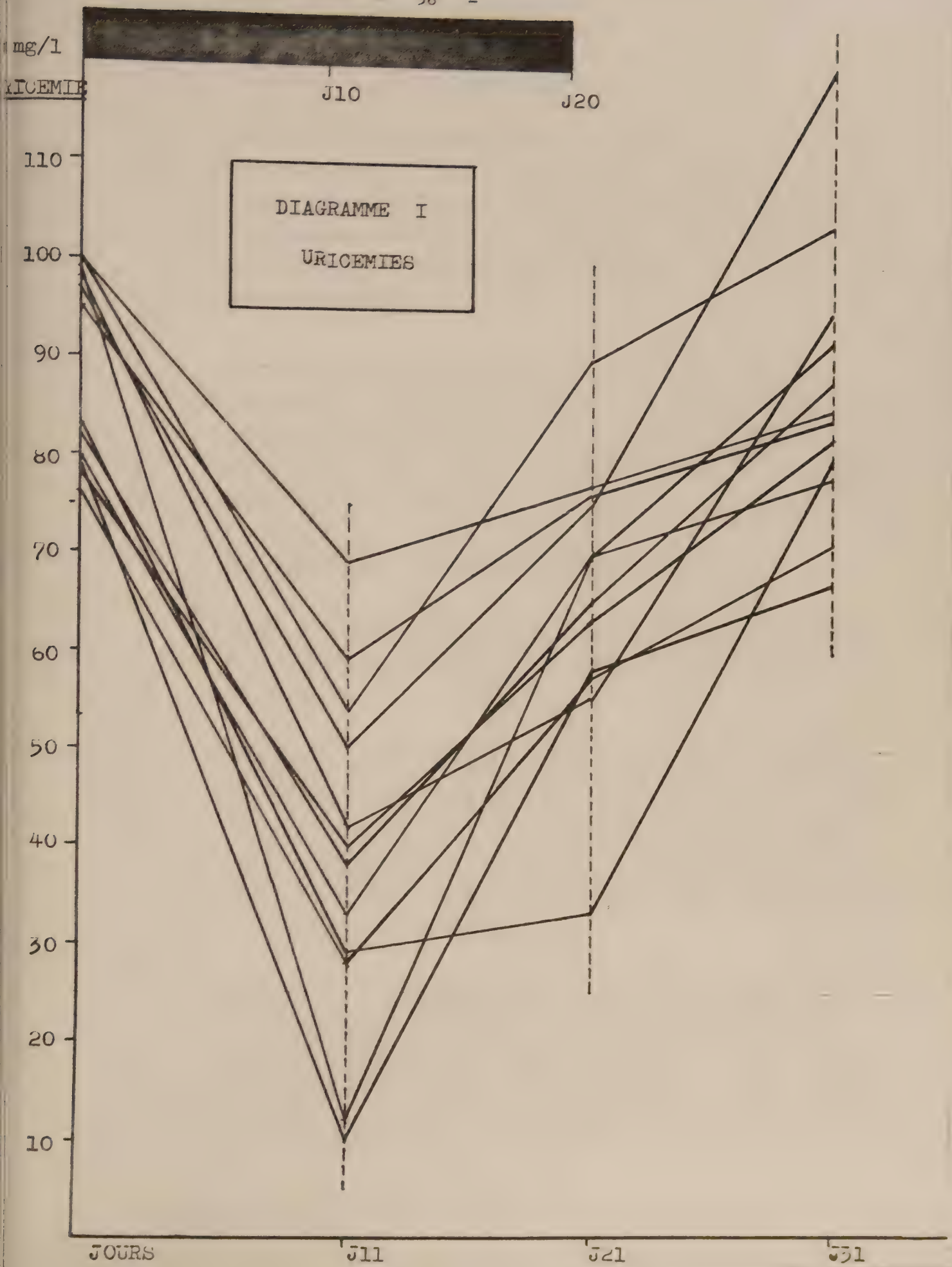
Avant traitement, l'uricémie variait selon les malades de 76 mg à 100 mg par litre, soit une valeur moyenne de 89 mg par litre.

Pendant la première partie du traitement (10 injections), l'uricémie subit une chute très nette et constante, plus ou moins importante suivant les sujets : l'effet uricolytique de l'urate oxydase était indiscutable. Après dix injections le taux de l'uricémie était de 38,7 mg par litre en moyenne, soit une diminution de près de 57% de son chiffre initial.

Après vingt injections, l'uricémie moyenne remontait à 65,7 par litre, soit une diminution de 26% au taux de départ. Cette

TABLEAU III : URICEMIES (mg/l)

Nº d'Observation	Avant Traitement	Après dix injections	Après 20 injections	Dix jours après arrêt du Traitement
1	100	69	77	85
2	100	54	90	104
3	99	12	70	92
4	97	50	75	120
5	78	40	63	82
6	80	33	70	78
7	76	28	57	71
8	83	29	33	80
9	95	59	76	84
10	98	42	55	95
11	79	10	58	67
12	82	38	65	88
Moyennes	89	38,7	65,7	87


mg/l
URICEMIE
J10
J20
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
DIAGRAMME I
URICEMIES
JOURS
J11
J21
J31

reascension fut très nette chez dix malades sur douze. Après dix jours d'arrêt du traitement, la valeur moyenne de l'uricémie était revenue à 87 mg par litre soit environ son taux initial. Un malade sur deux obéissait à cette règle. Quatre malades présentaitent un taux légèrement inférieur, et deux une uricémie nettement plus élevée.

Nous avons donc pu observer la chute franche de l'uricémie au cours des dix premières injections, sa remontée malgré la poursuite du traitement au cours des dix injections suivantes, jusqu'à son retour à sa valeur moyenne initiale, dix jours après arrêt de l'urate oxydase.

b) l'Uraturie (Tableau III et diagramme II et III)

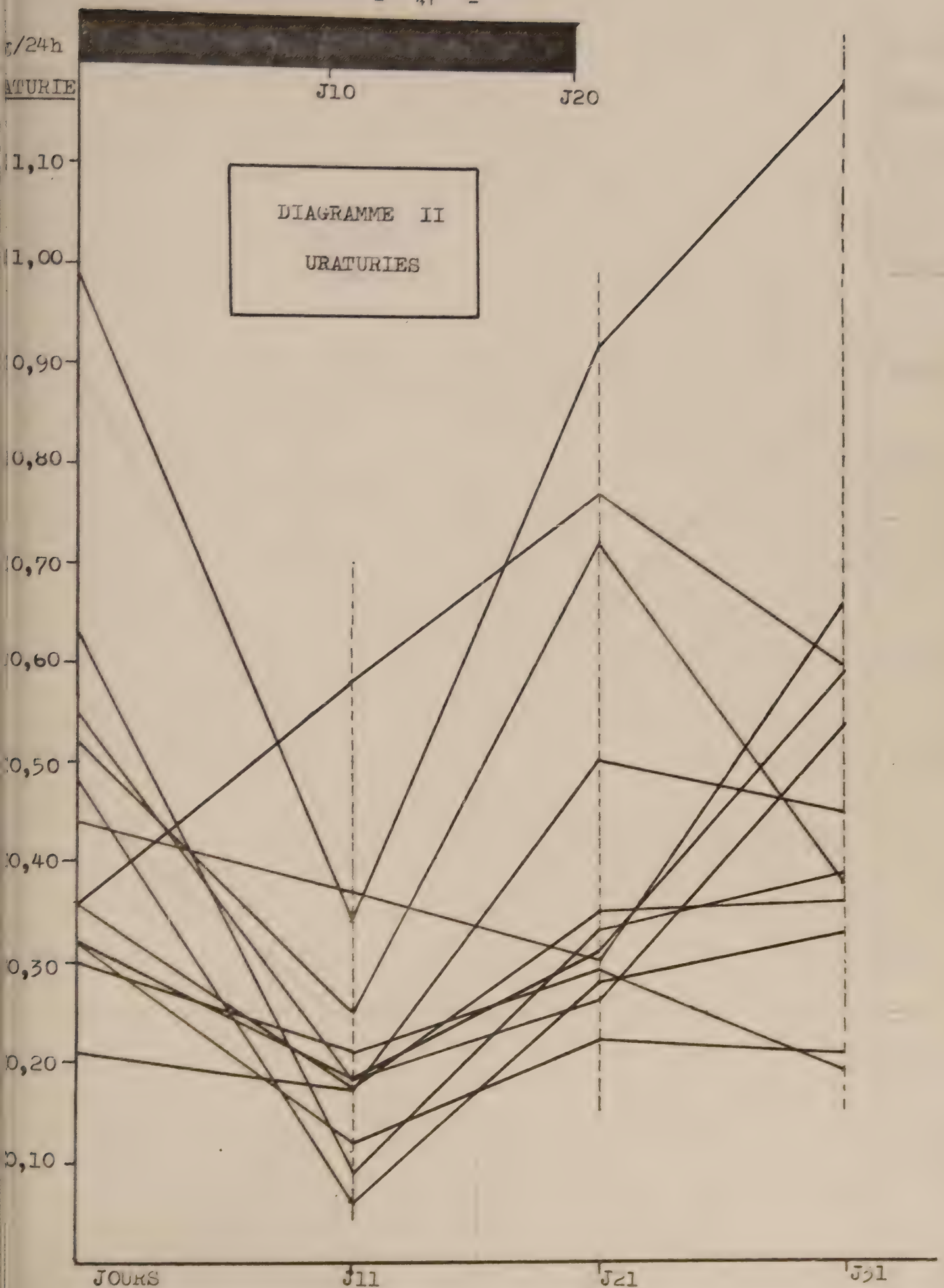
Avant traitement l'uraturie variait selon les malades de 0,21 g à 0,63 g par 24 heures, soit une valeur moyenne de 0,455 g par 24 heures.

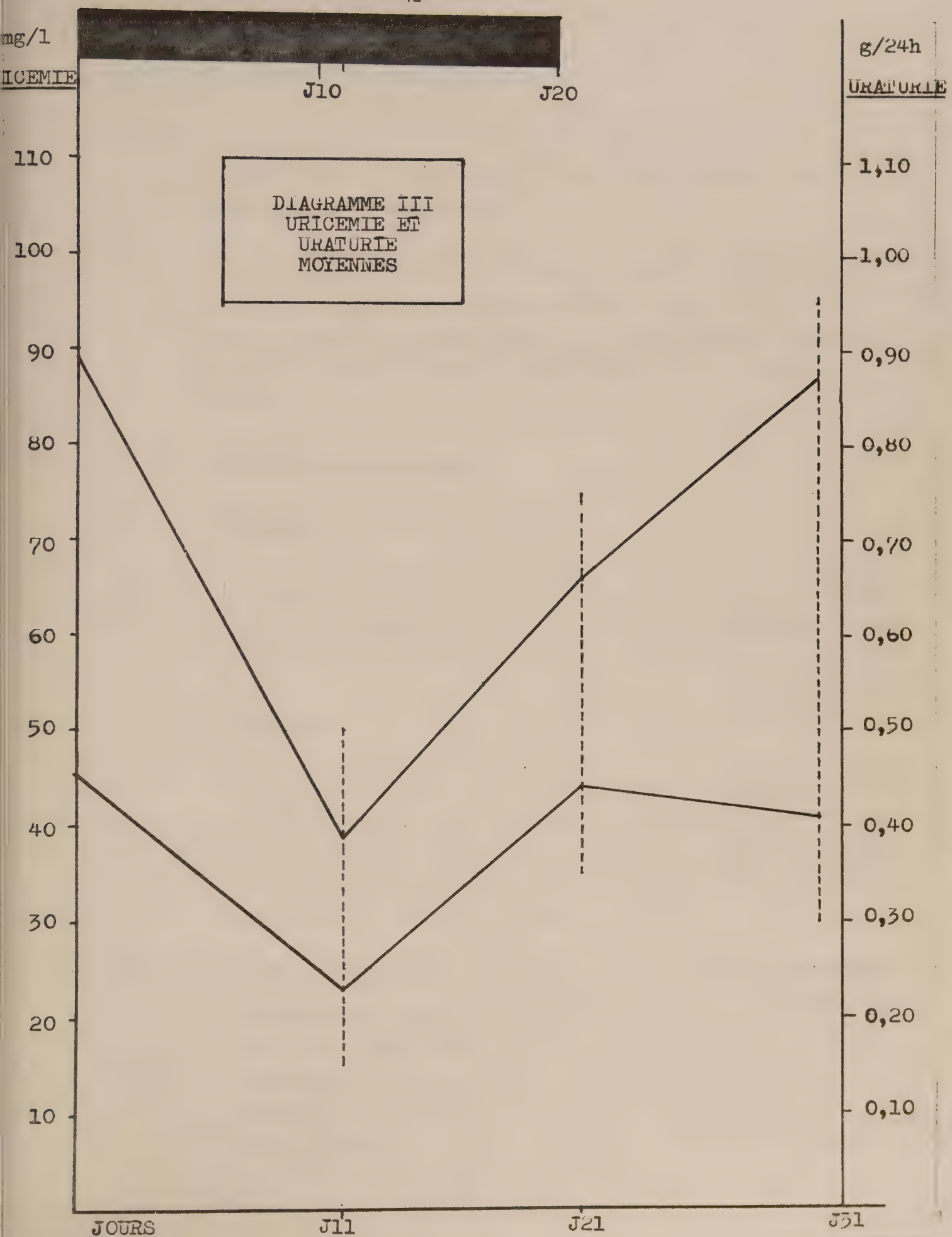
Pendant la première partie du traitement, l'effet uricolytique de l'urate oxydase se traduit par une diminution franche, chez 11 malades sur 12, de l'uraturie, variable d'un malade à l'autre. La valeur moyenne se situait à 0,227 g par 24 heures soit une chute de 50% de sa valeur initiale. Chez un seul malade l'uraturie s'élève de 0,36 g à 0,58 g.

Au cours de la deuxième partie du traitement, l'uraturie de 24 heures subit une reascension chez tous les malades sans exception, revenant à une valeur moyenne de 0,438 g, donc peu différente de son chiffre initial (inférieure de 3,8% seulement). Enfin dix jours après arrêt du traitement, la valeur moyenne de

TABLEAU IV : URATURIES DE 24 HEURES (en g)

Nº d'Observation	Avant Traitement	Après dix injections	Après 20 injections	Dix jours après arrêt du Traitement
1	0,21	0,17	0,50	0,45
2	0,99	0,34	0,92	1,18
3	0,36	0,17	0,35	0,36
4	0,44	0,37	0,30	0,66
5	0,36	0,58	0,77	0,60
6	0,30	0,21	0,29	0,19
7	0,55	0,18	0,31	0,59
8	0,32	0,18	0,26	0,54
9	0,32	0,12	0,22	0,21
10	0,48	0,06	0,28	0,33
11	0,63	0,09	0,33	0,39
12	0,52	0,25	0,72	0,38
Moyennes	0,455	0,227	0,438	0,407


/24h
ATURIE
J10
J20
1,10
1,00
0,90
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
DIAGRAMME II
URATURIES
JOURS
J11
J21
J31


mg/l
ICEMIE
g/24h
URATURIE
J10
J20
DIAGRAMME III
URICEMIE ET
URATURIE
MOYENNES
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1,10
1,00
0,90
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
JOURS
J11
J21
J31

l'uraturie était de 0,407 g par 24 heures, soit 10,6% de moins que le taux avant le traitement.

Nous avons donc pu observer la chute de l'uraturie au cours des dix premières injections, mais sa reascension par la suite malgré le traitement et la fixation à une valeur moyenne inférieure de 10% à sa valeur initiale, dix jours après arrêt de l'urate oxydase.

2) Tolérance de l'urate oxydase

a) Locale

L'injection d'urate oxydase par voie intramusculaire est légèrement douloureuse. Nous avons observé une réaction erythémateuse au point d'injection.

b) Générale

Il est à noter au cours de nos observations, certaines difficultés de tolérance. En effet quatre goutteux sur neuf ont présenté, durant la seconde dizaine d'injections, ou à l'arrêt du traitement, de franches crises articulaires et ce malgré la précaution de l'administration quotidienne d'un mg de colchicine.

Le déclenchement par l'urate oxydase de ces crises aigües articulaires rejoint les phénomènes observés avec les uricosuriques et les inhibiteurs métaboliques ; il est directement lié à l'action hypouricémiante. A noter par contre l'excellente tolérance rénale, et générale, de l'urate oxydase, en accord avec toutes les observations de la littérature et s'expliquant par le mécanisme biochimique lui-même.

3) Au Total

L'urate oxydase d'Aspergillus Flavus que nous avons expérimentée, nous a semblé douée d'une activité uricolytique rapide mais transitoire.

En effet l'uricémie baissait franchement après dix injections, mais remontait malgré la poursuite du traitement au cours des dix suivantes, pour retrouver son taux initial dix jours après arrêt du traitement.

L'uraturie suivant une courbe similaire, bien qu'elle restât inférieure à 10% à sa valeur initiale, en moyenne, dix jours après arrêt de l'urate oxydase.

La tolérance locale comme générale, nous a semblé excellente dans l'ensemble, bien que l'on ait noté l'apparition de crises articulaires franches, liées probablement à l'action hypouricémiante même de l'enzyme.

VI - CONCLUSIONS D'ENSEMBLE

Nous nous proposons dans ce chapitre de rapprocher nos constatations personnelles des résultats obtenus par les autres auteurs de littérature.

1) Efficacité de l'urate oxydase

Nous envisagerons l'efficacité de l'urate oxydase en fonction de chaque groupe de malades traités.

a) Chez les sujets témoins, normouricémiques

LOUYOT et Collaborateurs essayèrent l'administration de l'urate oxydase chez 2 sujets témoins, un atteint de coxarthrose,

un atteint de lombarthrose avec diabète : les courbes d'uricémie, d'uraturie, et d'allantoïnurie rejoignent en pourcentages leurs autres résultats, l'urate oxydase leur paraissant capable de faire baisser l'uricémie de ces sujets.

Sur 5 sujets, ROYER et Collaborateurs ne constatèrent chez 2 d'entre eux, aucune modification des taux initiaux, chez 2 autres une augmentation de l'élimination des purines de près de 23%, et chez un sujet une élimination très importante de près de 154% de son taux initial. La clearance de l'acide urique était en moyenne supérieure à 20% au taux initial moyen au cours du traitement, et inférieure de 10% à la fin du traitement.

Enfin, ASCH (L), étudie la clearance de l'acide urique et les taux d'uricémie et d'uraturie, chez 19 sujets témoins présentant des affections diverses. La moyenne de l'uricémie était égale en cours de traitement à 60% de sa valeur initiale. La clearance maxima de l'acide urique était inchangée 12 fois, diminuée 4 fois, augmentée 3 fois. En d'autres termes, l'auteur trouve qu'habituellement l'urate oxydase n'intervient pas sur le rapport qui lie l'uraturie à l'uricémie. Ces constatations diverses diffèrent donc de celles de Messieurs ROYER et Collaborateurs qui avaient, le plus féquemment observé une augmentation de la clearance.

Nous ne pouvons sur ce point apporter de constatations personnelles, notre étude ne comprenant pas de sujets témoins.

b) <u>Dans les Hyperuricémies non goutteuses</u>

LOUYOT et Collaborateurs, sur 7 malades atteints d'hyperuricémies

non goutteuses, constatèrent des courbes inférieures à la courbe générale. Donc ces cas leur ont semblé moins sensibles à l'urate oxydase que les hyperuricémies goutteuses.

Dans 2 cas d'hyperuricémies non goutteuses, ROYER et Collaborateurs constatèrent par contre une élimination des purines nette de près de 75% supérieure au taux initial, persistant à 61% après arrêt du traitement. La clearance de l'acide urique fut de 230% supérieure au taux initial en cours de traitement, et 185% supérieure à la fin du traitement. Dans ces cas donc, les auteurs ont observé une plus grande sensibilité à l'urate oxydase.

GROSS et collaborateurs observèrent chez 18 malades atteints d'insuffisance rénale urémique et hyperuricémiante (7 glomérulo néphrites, 8 tubulonéphrites, et 5 nephroangiosclérosses), un goutteux, une baisse de l'uricémie considérable, l'amenant entre 20 et 30 mg par litre en moyenne, parfois plus basse. La sensibilité à l'urate oxydase leur a donc paru bonne.

ASCH (L) étudie les effets de l'urate oxydase chez 35 sujets atteints d'hyperuricémies non goutteuses , dont 14 insuffisants rénaux, 19 hyperuricémies dues à des cures d'amaigrissement chez les obèses, 2 dues à des hémopathies, 3 par maladie de Paget, et 7 par hépatite. Chez tous ces malades l'auteur a constaté l'efficacité certaine de l'urate oxydase proche de la courbe générale d'efficacité.

Nous avons observé personnellement chez 3 hyperuricémiques, sans manifestations cliniques de goutte une courbe d'uricémie voisine de la courbe générale, et une élimination de l'uraturie supérieure de près de 47% en cours de traitement après 10 injections, de près de 33% après 20 injections, le taux restant dix jours après

arrêt du traitement supérieur de 16% à la moyenne générale. Nos observations semblent donc rejoindre celles de Messieurs LOUYOT et Collaborateurs, montrant dans ce groupe une plus grande sensibilité à l'urate oxydase.

c) Dans les gouttes non compliquées

Messieurs LOUYOT et Collaborateurs notent chez 14 malades, une chute uricémique plus nette, plus profonde avec des mouvements d'allantoïnurie du même ordre. 4 sujets par contre ont moins bien réagi que la moyenne générale. De plus ils ont observé une élévation franche de l'uricémie pendant les 24 ou 36 premières heures du traitement, formant un clocher avant la chute de la courbe, phénomène qui n'a pas été observé dans les autres groupes. Ils concluent en une sensibilité plus nette à l'urate oxydase de ces malades.

Chez les goutteux sans traitement, DELBARRE et son équipe, constatèrent des résultats assez semblables à la moyenne générale.

Monsieur ASCH observa chez 5 goutteux sans manifestations cliniques, en début de traitement, l'apparition de manifestations critiques aigües chez 3 d'entre eux, directement liées à l'action hypouricémiante. Les résultats biologiques rejoignent la courbe générale.

Quant à nos constatations personnelles, nous avons présenté 3 observations de gouttes simples, c'est à dire touchant une ou au maximum 2 articulations. Nous avons noté une chute de l'uricémie plus nette que la moyenne générale après dix injections et même vingt injections, et une courbe d'uraturie plus profonde également, avec retour aux valeurs initiales dix jours après

arrêt du traitement.

L'action de l'urate oxydase nous semble donc plus sensible dans ce groupe de malades.

d) Les gouttes polyarticulaires tophacées

LOUYOT et Collaborateurs, constatèrent dans ce groupe une action plus régulière de l'urate oxydase, et d'intensité assez voisine de celle du groupe précédent avec cependant une légère différence : la moyenne d'uricémie minimum est plus basse, le pourcentage de chute étant en moyenne de 58%, tandis que le taux maximum d'allantoïnurie est le plus élevé. A noter chez 2 malades une diminution des tophi goutteux.

Sur les 7 gouttes tophacées étudiées par eux, Messieurs ROYER et Collaborateurs notèrent une augmentation de près de 59% d'élimination des purines, avec persistance d'une élimination supérieure à 35% au taux initial. Un seul sujet ne réagit pas au traitement. Les tophi goutteux ne regressèrent pas.

La courbe moyenne rejoint la courbe générale.

DELBARRE et Collaborateurs constatent une courbe d'élimination des purines voisine de leur courbe générale. Ils observent de plus une légère diminution des tophi goutteux.

Monsieur ASCH étudia l'action de l'urate oxydase sur 4 cas de goutte polyarticulaire tophacée, et 8 cas de goutte en phase de crise. Une incontestable diminution de volume de certains tophi fut notée après quinze jours de traitement. Quant aux résultats biologiques, aucune valeur ne s'écarte significativement

de la courbe générale.

Nos observations personnelles de gouttes polyarticulaires ou tophacées portent sur 6 malades. Nous ne constatames pas de régression des tophi, qui de toute façon étaient modérées. Nous avons constaté par contre l'apparition de crises aigües dans un certain nombre de cas. Quant aux résultats biologiques ils sont sensiblement identiques aux résultats moyens de l'ensemble de nos observations.

e) Les Gouttes avec Néphrite

LOUYOT et Collaborateurs constatent chez 9 goutteux avec insuffisance rénale secondaire, une uricémie minimum moyenne moins basse, une uricurie plus basse et une allantoïnurie moyenne moins élevée. La moyenne du pourcentage de chute uricémique est de 52%, donc supérieure à celle des hyperuricémies non goutteuses. En corollaire de l'insuffisance rénale, les auteurs ont constaté, dans tous les cas, un rapport uro-hématique franchement mauvais, en dépit de l'efficacité de l'urate oxydase prouvée par l'hypouricémie.

ROYER et Collaborateurs constatèrent sur un cas de néphropathie goutteuse hyperuricémiante, un pourcentage d'élimination des purines moindre, exprimé en pour cent du taux initial d'acide urique, la baisse de l'uricémie étant de l'ordre de 25%. Mais la clearance uratique s'élève à 260% de son taux initial et y retourne après arrêt du traitement. Nous présentons ces chiffres tels quels, ne nous autorisant pas à tirer des conclusions sur un seul cas.

GROSS et collaborateurs observèrent chez deux goutteux néphritiques 2 manifestations de goutte secondaire, influencée par l'urate oxydase. Les résultats biologiques obtenus chez ces deux malades sont identiques aux valeurs moyennes qu'ils obtiennent avec l'ensemble de leur 20 observations.

Dans notre groupe de malades, un seul goutteux semblait présenter de légers signes d'insuffisance rénale, l'allure de sa courbe en cours de traitement avoisine la courbe moyenne générale. Néanmoins, dix jours après arrêt du traitement l'uricémie était inférieure de 11% à son taux initial et l'uraturie de 34%, montrant ainsi la persistance plus longue de l'action enzymatique par rapport à la moyenne générale des malades.

2) Tolérance de l'urate oxydase

a) Tolérance locale

Nos constatations personnelles rejoignent toutes les observations retrouvées dans la littérature.

En effet, l'injection d'urate oxydase par voie intramusculaire est sensiblement douloureuse. Nous avons observé une réaction erythémateuse au point d'injection.

Nous n'avons par contre pas constaté de réaction urticarienne importante, comme Messieurs LOUYOT, ROYER, ASCH, qui se situe en moyenne dans le premier septenaire et ne touche qu'un petit nombre de sujets.

b) Tolérance générale

Si l'on met à part les crises aigües articulaires que tous les

auteurs ont observées avec une fréquence variable, et que nous avons nous-même constatées chez 4 malades sur 12, soit 1/3 des sujets, phénomène lié à l'action hypouricémiante même de l'enzyme, toutes les expérimentations pratiquées à ce jour démontrent l'excellente tolérance générale et notamment rénale, de l'urate oxydase.

3) Au total

Nos observations personnelles rejoignent dans la majorité des cas celles de tous les auteurs. Nous avons observé une certaine homogénéité des résultats dans tous les groupes de malades avec quelques variations individuelles.

VII - MECANISME D'ACTION DE L'URATE OXYDASE ET CONSIDERATIONS PATHOGENIQUES

L'urate oxydase apparait biologiquement comme une substance uricolytique efficace et spécifique, effet noté dans toutes les observations des variations de l'uricémie et de l'uraturie, aussi bien dans la littérature que lors de nos constatations personnelles, ainsi que dans les variations de l'allantoïnurie constatées par un certain nombre d'auteurs, notamment LOUYOT et collaborateurs et ROYER et collaborateurs.

1) Variations de l'acide urique

La baisse progressive de l'uricémie après dix injections, descendant en moyenne à 38,7 mg/l, et même plus bas à 10 mg/l dans un cas, la baisse de l'uraturie descendant en moyenne à 0,227 g par 24 h et même 0,06 g dans un cas après dix injections, conduisent à envisager les déductions suivantes :

L'acide urique est détruit puisque son taux diminue à la fois dans

Le sang et dans les urines.

Les deux courbes de l'uricémie et de l'uraturie sont relativement semblables, ce qui laisse supposer que l'urate oxydase n'exerce aucune action sur le rein. Le relèvement du rapport urohématique observé dans un certain nombre de cas et d'une façon transitoire après dix injections n'infirme pas cette hypothèse.

Les études effectuées par Messieurs LOUYOT, ROYER, GROSS et leurs collaborateurs chez le néphritique, ont montré une importance égale de l'uricolyse chez ces sujets.

L'uricolyse est donc le fait essentiel.

Mais cet effet uricolytique précoce, s'atténue progressivement malgré la poursuite du traitement et s'efface en quelques jours après l'arrêt de celui-ci, dix jours après le taux d'uricémie étant revenu au taux initial, bien que le taux d'uraturie restât alors inférieur de 10,6% au taux initial. On ne peut parler de phénomènes de rebond, mais d'atténuation progressive de l'action enzymatique.

Etant donné la nature protéique de l'urate oxydase, nous pouvons envisager l'existence d'une réaction immunitaire de l'organisme, qui toutefois n'est pas totale après vingt injections puisque l'uricémie est encore inférieure à ce moment de près de 26% à sa valeur initiale. Cette diminution de l'activité enzymatique qui ne va pas toutefois jusqu'à la disparition, pourrait être expliquée par le fait constaté par Messieurs ROYER et collaborateurs et confirmé par les observations de Monsieur ASCH et les notres, que le site antigénique de l'urate oxydase serait différent du site actif. Quoiqu'il en soit il est certain que ce phénomène de diminution de l'activité enzymatique contribuera à limiter grandement l'interêt thérapeutique de l'urate

oxydase.

2) Les variations de l'allantoïnurie

Les observations de nombreux auteurs, notamment LOUYOT et collaborateurs et ROYER et collaborateurs étudient les variations de l'allatoïnurie. Sous administration d'urate oxydase l'allantoïne, présente en très faible quantité chez le sujet normal, en provenance intestinale probable, apparaît en forte quantité dans l'urine de l'hyperuricémique comme dans celle du sujet normal.

La courbe d'allantoïnurie décrit un mouvement inverse de celles de l'uricémie et de l'uraturie.

Le retour de l'allantoïnurie à son taux normal s'est effectué selon ces auteurs en 3 à 8 jours.

L'allantoïne rejetée dans les urines provient directement du sang.

L'allantoïnurie massive observée par Messieurs LOUYOT et ROYER et collaborateurs, est donc la deuxième preuve du processus uricolytique de l'urate oxydase.

L'allantoïne ne précipite pas dans leurs conditions de traitement, et ce, même à son taux le plus élevé, et même si la règle de diurèse abondante n'est pas observée, ce qui prouve sa grande diffusibilité.

3) Le transit rénal

Les observations effectuées chez les néphritiques par Messieurs LOUYOT, ROYER, GROSS et leurs collaborateurs montrent le franchissement plus facile de la barrière rénale pour l'allantoïne, avec inocuité totale

pour le rein, le phénomène uricolytique étant aussi intense ici que chez les autres sujets. Il en ressort une position préférentielle de l'urate oxydase dans le traitement des gouttes compliquées de Néphrite, chaque fois qu'un risque rénal apparaitra, en raison d'un taux d'uricémie trop élevé.

VIII - APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

1) Précautions préalables

Il convient tout d'abord de noter deux faits importants :

a) l'utilisation de l'urate oxydase ne dispense pas du régime hypopurinique.

b) Il est nécessaire d'associer la colchicine à petites doses ($\frac{1}{2}$ à 1 mg), afin d'essayer d'éviter les crises. On n'y réussit d'ailleurs pas toujours puisque dans un tiers de nos cas, nous avons constaté le déclenchement par l'urate oxydase de crises articulaires franches, phénomène dû ici, comme avec les autres thérapeutiques dépressives de l'uricémie, à la baisse même de celle-ci.

2) Inconvénients de l'urate oxydase

Nous connaissons l'opinion des autres auteurs, étudiée au cours des chapitres précédents, sur les applications thérapeutiques de l'urate oxydase.

En ce qui nous concerne, l'utilisation de l'urate oxydase nous semble limitée, et ce pour deux raisons :

a) La nécessité d'injections quotidiennes est une servitude que l'on ne peut imposer longtemps aux malades, et ce d'autant plus lorsqu'on veut les pratiquer à titre ambulatoire dans le cadre d'une consultation externe. Ceci représente donc une opposition majeure à un traitement prolongé.

b) La durée d'action de l'urate oxydase est toujours transitoire, s'atténuant malgré la poursuite du traitement.

3) Indications thérapeutiques

C'est pourquoi nous pensons que l'utilisation de l'enzyme est indiquée dans tous les cas où il faut obtenir une déplétion uratique et uricémique rapide.

Deux cas nous semblent donc particulièrement réceptifs à un traitement par l'urate oxydase :

a) Le cas où une hyperuricémie trop élevée risque d'entrainer des précipitations urinaires ou rénales, et ce qu'il s'agisse de gouttes primitives ou de gouttes secondaires, le risque rénal étant le même dans les deux cas.

b) Le cas où un taux très élevé d'hyperuricémie parait responsable d'accès de goutte subintrants qui cèdent mal au traitement habituel de la crise aigüe.

Nous ne sommes pas partisans de cures prolongées ou répétées d'une part à cause des deux raisons exposées ci-dessus et d'autre part et surtout parce que l'action, invoquée par certains auteurs sur la régression des tophi et la désincrustation des parenchymes viscéraux, et notamment rénaux, est assurée avec beaucoup plus de

succès par les dérivés de la benzopyrazolopyrimidine.

IX - CONCLUSIONS GENERALES

1) L'urate oxydase, extraite d'Aspergillus Flavus, employée par voie parentérale, sous forme d'ampoules dosées à 1000 unités, nous est apparue donc comme douée d'un pouvoir uricolytique certain, provoquant une franche diminution des taux d'uricémie et d'uraturie.

2) Mais cet effet uricolytique précoce est relativement bref, s'atténuant rapidement malgré la poursuite du traitement, et s'effaçant après arrêt de celui-ci.

3) Si sa tolérance générale et surtout rénale est excellente il est à noter, dans un certain nombre de cas, la survenue de crises articulaires franches.

4) Compte tenu de la durée d'action de l'enzyme, il nous apparait que l'urate oxydase trouve surtout son indication de prescription chaque fois qu'on se trouve en présence d'une hyperuricémie élevée qu'il faut, en raison du risque rénal et articulaire, diminuer d'urgence quitte à prendre le relais ensuite avec les thérapeutiques classiques.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

VU

LE PRESIDENT DE THESE

SIGNE : Professeur LAMOTTE

VU

LE DOYEN DE LA FACULTE

DE MEDECINE LARIBOISIERE

SAINT-LOUIS

SIGNE : E. FOURNIER

VU

ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR

DE L'ACADEMIE DE PARIS

SIGNE : R. MALLET

TABLE DES MATIERES

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EFFETS DE L'URATE OXYDASE

I - INTRODUCTION

TABLEAU I = Niveau d'action de l'urate oxydase

II - GENERALITES SUR L'URATE OXYDASE

1) Obtention et purification
2) Propriétés de l'urate oxydase d'Aspergillus Flavus
3) Métabolisme, Inhibition et Spécificité

TABLEAU II = Voies métaboliques de l'acide urique

III - LES DONNEES THERAPEUTIQUES RETROUVEES DANS LA LITTERATURE

1) "L'activité uricolytique d'une uricase purifiée chez deux êtres Humains" par LONDON (M) et HUDSON (B)
2) Les travaux de ROYER (R), WINDEL (J), LAMARCHE (M) et KISSEL (P)
3) "Thérapeutique moderne de la goutte" par DELBARRE (F), SAPORTA (L) De GERY (A) PANAHI (F)
4) Les Travaux de LOUYOT (P) MONTET (Y) ROLAND (J) ROYER (R) POUREL (J) et GAUCHER (A).
5) "Les complications rénales de l'hyperuricémie" Par PAILLARD (F) VERGER (D) et LEROUX-ROBERT (C)
6) "Interêt de l'adjonction d'une urate oxydase fongique au traitement diététique des urémies chroniques" par GROSS (A) GAUTIER (P) et GIBLIN (G)
7) "Expérimentation clinique d'une urate oxydase" par ASCH (L)

IV - CONSTATATIONS PERSONNELLES

1) But de l'expérimentation
2) Conditions de l'expérimentation
3) Résumé des diverses observations

V - CONCLUSIONS SUR NOS OBSERVATIONS

1) Les variations de l'uricémie et de l'uraturie
   Homogénéité des observations
   a) L'uricémie = Tableau III et Diagrammes I et III
   b) L'uraturie = Tableau IV et Diagrammes II et III
2) Tolérance de l'urate oxydase
   a) Locale
   b) Générale
3) Au Total

VI - CONCLUSIONS D'ENSEMBLE

1) Efficacité de l'urate oxydase
   a) Chez les sujets témoins, normouricémiques
   b) Dans les hyperuricémies non goutteuses
   c) Dans les gouttes non compliquées
   d) Dans les gouttes polyarticulaires tophacées
   e) Les gouttes avec Nephrite
2) Tolérance de l'urate oxydase
   a) Tolérance locale
   b) Tolérance générale
3) Au Total

VII - MECANISME D'ACTION DE L'URATE OXYDASE ET CONSIDERATIONS PATHOGENIQUES

1) Variations de l'acide urique
2) Variations de l'allantoïnurie

VIII - APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

1) Précautions préalables
2) Inconvénients de l'urate oxydase
3) Indications thérapeutiques

IX - CONCLUSIONS GENERALES

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

B I B L I O G R A P H I E

1) ASCH (L)
Expérimentation clinique d'une urate oxydase
Revue du Rhumatisme (sous presse)
Communication présentée à la Société de Rhumatologie le 21 Avril 1971.

2) DELBARRE (F) SAPORTA (L) DE GERY (A) PANAHI (F)
Terapia Moderna della gotta
Clinica Terapeutica, 1968, 46, 103

3) DELBARRE (F) BONTOUX (D) SAPORTA (L)
Bases Physiopathologiques de la Goutte
Revue du Praticien, 1969, Tome XIX, Nº 26, 3693

4) FREDERICK W. BARNES (J.R) SCHOENHEIMER (R)
On the Biological Synthesis of Purines and Pyrimidines
Journal of Biological Chemistry, 1943, 151, 123

5) GROSS (A) GAUTIER (P) GIBLIN (G)
Interêt de l'adjonction d'une urate oxydase fongique au traitement diététique des urémies chroniques.
Thérapie, 1971, 26, 13

6) KISSEL (P) LAMARCHE (M) ROYER (R)
Modification of uricaemia and the excretion of uric acid nitrogen by an enzyme of fungal origin.
Nature, 1968, 217, 72

7) LABOUREUR (P) LANGLOIS (C)
Urate oxydase d'Aspergillus Flavus
Bulletin de la Société de Chimie Biologique, 1968, 50, 811

8) LOIS LIDDLE (B.S) SEEG MULLER (J.E) LASTER (L) BETHESDA
The enzymatic spectrophotometric method for determination of uric acid.
The Journal of Laboratory and Clinical Medecine, 1959, 54, 903

9) LONDON (M) HUDSON (B)
Uricolytic Activity of Purified Uricase in two Human Beings
Sciences, 1957, 125, 937

10) LOUYOT (P) MONTET (Y) ROLAND (J) ROYER (R) POUREL (J) GAUCHER (A)
Utilisation d'un nouveau traitement de la goutte : l'urate oxydase
Annales Médicales de Nancy, 1968, 7, 1222

11) LOUYOT (P) MONTET (Y) ROLAND (J) POUREL (J)
L'urate oxydase dans le traitement de la goutte et de l'hyperuricémie
Revue du Rhumatisme, 1970, 37, 795

12) PAILLARD (F) VERGER (D) LEROUX-ROBERT (C)
Complications Rénales de l'hyperuricémie
Revue du Praticien, 1969, 19, N° 26, 3759

13) ROYER (R) LAMARCHE (A) KISSEL (P)
Etude de l'action d'une urate oxydase fongique sur l'uricémie et l'excrétion de l'azote urique chez l'Homme.
Thérapie, 1967, 22, 1113

14) ROYER (R) WINDEL (J) LAMARCHE (M) KISSEL (P)
Modalités d'élimination des purines au cours du traitement enzymatique de la goutte et des états Hyperuricémiques par une urate oxydase.
Presse Médicale, 1968, 76, 49, 2325

15) RYCKEWAERT (A) KUNTZ (D)
Signification biologique de l'hyperuricémie
Revue du Praticien, 1969, 19, 3713

16) RYCKEWAERT (A) DRY (J) PAOLAGGI (F)
Les Hyperuricémies
Publication des Laboratoires GEIGY

17) VILLIAUMEY (J) LARGET-PIET (B) ROTTERDAM (M)
Quelques données sur les variations de l'uricémie et de l'uraturie sous l'effet d'une urate oxydase.
Revue du Rhumatisme (Sous presse)